

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATI KI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

HERPESVIRUSI – PATOGENI I ŽIVOTNI SUPUTNICI LJUDI

HERPESVIRUS – PATHOGENS AND LIFELONG COMPANIONS OF MAN

SEMINARSKI RAD

Andrea Gelemanovi
Prediplomski studij molekularne biologije
Undergraduate Study of Molecular Biology
Mentor: prof. dr. sc. Dijana Škori

Zagreb, 2011.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	BIOLOGIJA HERPESVIRUSA	3
2.1.	Građa herpesvirusa	3
2.2.	Genom herpesvirusa	3
3.	HERPESVIRUSI LJUDI.....	7
3.1.	Ljudski herpesvirusi 1 i 2 (HHV-1, HHV-2)	7
3.2.	Ljudski herpesvirus 3 (HHV-3)	8
3.3.	Ljudski herpesvirus 4 (HHV-4)	8
3.4.	Ljudski herpesvirus 5 (HHV-5)	9
3.5.	Ljudski herpesvirusi 6 i 7 (HHV-6, HHV-7)	10
3.6.	Ljudski herpesvirus 8 (HHV-8)	10
4.	UTJECAJ VIRUSA NA EVOLUCIJU ČOVJEKA	11
4.1.	Filogenija <i>Herpesviridae</i>	13
4.2.	Koevolucija herpesvirusa na primjeru virusa <i>Herpes simplex</i> (HHV-1 i HHV-2)	16
4.3.	Evolucija <i>Herpesvirales</i>	17
5.	ZAKLJUČAK.....	18
6.	LITERATURA.....	20
7.	SAŽETAK.....	22
8.	SUMMARY	23

1. UVOD

Ime herpes dolazi od grčke riječi *herpein* (eng. *to creep*) što znači puzati, a odnosi se na sposobnost herpesvirusa da stvaraju povratne lezije (Norberg, 2007). Herpesvirusi su uzročnici kroničnih, latentnih i povratnih infekcija te su upravo zbog toga mnoge godine zbunjivali liječnike i znanstvenike. To je grupa velikih DNA-virusa sa specifičnom strukturom viriona prema kojoj su morfologiji u potpunosti i svrstavani u skupinu herpesvirusa. Kako je sekvenciranje genoma herpesvirusa započelo 1980-ih godina te je do sada sekvencirano 56 kompletnih genoma od 37 vrsta, međusobna usporedba genomskih sekvenci postala je primarni pristup za evaluiranje filogenetskih i taksonomskih odnosa među herpesvirusima. Prema tome su herpesvirusi svrstani u red *Herpesvirales* koji sadrži 3 porodice – *Herpesviridae*, *Alloherpesviridae* i *Malacoherpesviridae* (McGeoch i sur., 2008).

U porodicu *Herpesviridae* spadaju virusi koji inficiraju sisavce, ptice i gmazove jer je usporedivanjem genomskih sekvenci pokazano da oni potječu od zajedničkog pretka. Virusi unutar *Herpesviridae* dijele se na tri podporodice – *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* i *Gammapherpesvirinae*. Herpesvirusi sisavaca mogu se naći u sve tri podporodice dok herpesvirusi koji inficiraju ptice i gmazove pripadaju podporodici *Alphaherpesvirinae* (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006; Weir, 1998). *Alphaherpesvirinae* uključuju viruse koji imaju varijabilan raspon domaćina, relativno kratki reproduksijski ciklus, brzo rasprostranjivanje unutar kulture te uspostavljaju latenciju u senzornom gangliju. *Betaherpesvirinae* imaju ograničen raspon domaćina, dulji reproduksijski ciklus, sporije rasprostranjivanje u kulturi, te isto uspostavljaju latenciju u limfocitima. *Gammapherpesvirinae* pokazuju ograničen raspon domaćina koji je isto limitiran na porodicu ili red gdje pripada prirodni domaćin, repliciraju se *in vitro* u limfoblastoidnim stanicama te isto uspostavljaju latenciju u limfocitima (Weir, 1998). Unutar ove porodice poznato je više od 100 virusa, od kojih je 8 nađeno kod ljudi (*Human herpes virus*, HHV).

Čak 3 su otkrivena tek u zadnjih 20-ak godina (HHV-6, HHV-7, HHV-8). Svi oni uzrokuju dugotrajnu prisutnost u domaćinu, ali različitim mehanizmima postižu latentno stanje. Tri su neurotropna (HHV-1, HHV-2, HHV-3), četiri su limfotropna (HHV-4, HHV-6, HHV-7, HHV-8), a jedan je uključen kod monocitne loze (HHV-5). Uzrokuju raznolike infekcije, a dva herpesvirusa, HHV-4 i HHV-8, se čak povezuju i s nastankom raka u ljudi.

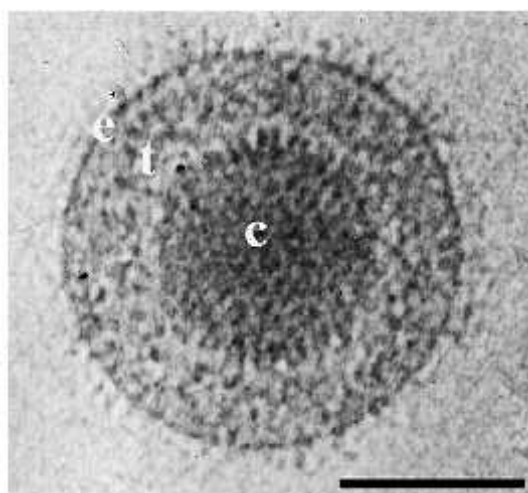
Alloherpesviridae inficiraju vodozemce i ribe, dok je *Malacoherpesviridae* porodica herpesvirusa koja inficira beskralješnjake i potpuno se razlikuje od obje porodice virusa koji

inficiraju kralješnjake. Zasad je poznat samo jedan takav virus te on inficira školjke kamenice (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006). Virusi unutar porodica *Herpesviridae* potječu od zajedničkog pretka kao i oni unutar *Alloherpesviridae*, ali su veze između u porodica još nerazjašnjene i slabe. Budući da genetička organizacija u *Alloherpesviridae* i *Malacoherpesviridae* generalno nalikuju onoj u *Herpesviridae*, čini se da komponente kapside imaju zajedničkog pretka (McGeoch i sur., 2008).

2. BIOLOGIJA HERPESVIRUSA

2.1. Gra a herpesvirusa

U potku istraživanja su proučavane strukture viriona, te je 1950-ih godina elektronskom mikroskopijom prvi put pokazana kompleksna struktura viriona. Virion herpesvirusa sadržava gusto pakiranu genomsku DNA unutar ikozaedarske (T=16) kapside koja ima 162 kapsomere i promjera je oko 115 – 130 nm. Kapsomere su sastavljene od jedne vrste proteina, te se međusobno razlikuju samo po broju proteina u morfološkoj podjedinici – postoji 150 heksamera i 12 pentamera. Uz kapsidu priliježe amorfni sloj nazvan tegument koji je sastavljen od nekoliko proteinskih vrsta, koji je još dodatno obavijen u lipidnu dvoslojnu membranu s brojnim glikoproteinima i virion ukupnog promjera oko 200 nm (Slika 1.) (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006).

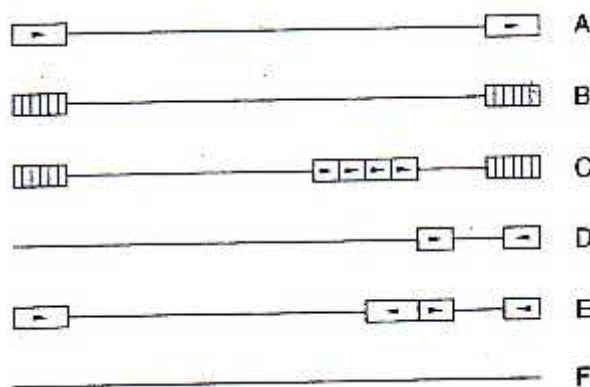


Slika 1. Krioelektronska mikroskopska slika viriona ljudskog herpesvirusa 1, HHV-1 (c – kapsida, t – tegument, e – lipidna membrana sa glikoproteinima, crta označava 100 nm) (McGeoch i sur., 2006).

2.2. Genom herpesvirusa

Genomsku DNA herpesvirusa čini jedna linearna dvolančana molekula DNA s nesparenim komplementarnim nukleotidima na svakom kraju te se genomi međusobno veoma razlikuju po svojoj veličini, organizaciji i sastavu baza. Veličina genoma varira od 124 kpb (*Simian varicella virus* iz *Alphaherpesvirinae*) do 241 kpb (*Chimpanzee cytomegalovirus* iz *Betaherpesvirinae*) (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006).

Veći dio genoma predstavljaju jedinstvene sekvence, ali sadržava i ponavljajuće sekvence duljine $10^3 - 10^4$ pb pa se prema različitim uzorcima i mjestima u genomu gdje se nalaze te ponavljajuće sekvence definira 6 tipova genoma (Slika 2.). Većinom su virusi u jednoj podporodici istog tipa genoma, ali to ne mora uvijek biti slučaj (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006). Regije s jedinstvenim sekvencama omeđene su s direktnim ili inverznim ponavljanjima sljedovima koji dopuštaju rearanžiranje tih jedinstvenih sekvenci tako da genom herpesvirusa može postojati kao mješavina 4 izomera (<http://www.microbiologybytes.com/virology/Herpesviruses.html>).



Slika 2. Tipovi genoma herpesvirusa (ravne crte predstavljaju jedinstvene sekvence, pravokutnici sa strelicama označavaju ponavljajuće sekvence i njihovu orijentaciju, pravokutnici na krajevima genoma u tipu B i C predstavljaju brojna terminalna ponavljanja) (McGeoch i sur., 2008).

Sastav nukleotida je različit, te genomi sadrže 32 – 75% G+C-parova. Iako postoji neka sličnost u sastavu baza među u blisko povezanim vrstama, nema apsolutne korelacije između sastava baza i razine srodnosti virusa. Predloženo je da su te razlike rezultat sposobnosti pojedinih virusa da moduliraju dostupnu zalihu nukleotida u stanici te da tkivno specifične razlike u domaćinu pridonose replikaciji DNA virusa (Weir, 1998). Općenito je pravilo da veliki ponavljanji i elementi imaju veći postotak G+C-parova, dok jedinstvene sekvence imaju manji (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006).

Također postoji i značajna razlika među podporodicama u distribuciji nekih dinukleotida, posebice nedostatak CpG u nekih herpesvirusa. Kao i većina *Gammaherpesvirinae*, HHV-4 pokazuje globalnu CpG supresiju i povećanje dinukleotida TpG i CpA. Takva raspodjela dinukleotida je karakteristična za DNA kralješnjaka i smatra se da proistječe iz metilacije citozina dinukleotida CpG nakon čega slijedi mutacija u TpG i

CpA. Me u *Alphaherpesvirinae* ne postoji o igledna supresija dinukleotida CpG, dok *Betaherpesvirinae* pokazuju lokalnu supresiju CpG. Pretpostavlja se da je supresija CpG kona ni rezultat virusnog genoma koji je metiliran u latentnom stanju. Tako da su HHV-4 i drugi *Gammaherpesvirinae* koji se održavaju kao episomi u proliferiraju im limfoblastoidnim stanicama metilirani enzimima doma ina tijekom dioba. Za razliku od njih, *Alphaherpesvirinae* uspostavljaju latenciju u neuronima koji se ne dijele pa ne prolaze replikaciju i metilaciju kao rezultat stani ne diobe pa niti genomi virusa nisu metilirani. Specifi na lokalna supresija CpG kod *Betaherpesvirinae* se još u potpunosti ne razumije, ali može biti rezultat lokalizirane izloženosti regije genoma metilazama tijekom latencije (Weir, 1998).

Regije genoma s jedinstvenim sekvencama su op enito gusto pakirane s protein kodiraju im genima (geni koji kodiraju proteine su raspore eni sa sveukupnom gusto om od 1 gena po 1,5 – 2 kpb) te se transkribiraju doma inskom RNA-polimerazom II. Protein-kodiraju e sekvence mogu se nalaziti i unutar velikih ponavljaju ih elemenata, ali su geni me usobno više udaljeni (McGeoch i sur., 2008). Regije koje kodiraju proteine ine ve inu genoma (geni uglavnom imaju malo introna, ali to ovisi o podporodici), ali postoje i velike regije koje kodiraju za RNA koje nisu uklju ene u translaciju nego im je zasad uloga nepoznata (smatra se da su povezani s latencijom) (McGeoch i sur., 2006). Procjenjuje se da otprilike 70 – 86 gena kodira za proteine (ak 165 gena kod *Cytomegalovirus*) (McGeoch i sur., 2008). Geni koji se eksprimiraju prvi su oni koji kodiraju proteine koji reguliraju ekspresiju kasnih gena. Rani geni obuhva aju enzimi koji su uklju eni u DNA-replikaciju, metabolizam nukleotida i sintezu glikoproteina ovojnice, dok kasni geni kodiraju proteine koji tvore virion (McGeoch i sur., 2006).

Virusi u istoj podporodici imaju velik broj homolognih gena, ali isto tako je prona eno da postoji sedam blokova gena koji su konzervirani u svim podporodicama izme u kojih se nalaze regije gena koji su specifi ni za odre eni virus ili podporodicu. Predloženo je da ti geni, tzv. sržni geni (*core genes*) definiraju herpesvire kao porodicu virusa (Weir, 1998). U sve 3 podporodice prona eno je 40 takvih sržnih gena. Vjeruje se da su još 3 gena bila prisutna u zajedni kom pretku ove 3 podporodice, ali su oni izgubljeni tijekom evolucije (McGeoch i sur., 2008). Na en je samo 1 gen koji ima toliko o uvanu aminokiselinsku sekvencu prema kojem se ini da herpesvirusi pokazuju zajedni ko podrijetlo s drugim virusima. Taj gen pokazuje sli nost s genom bakteriofaga T4 i drugih dvolan anih DNA-faga koji kodiraju ATPaznu podjedinicu kompleksa DNA-pakiraju eg enzima (terminaza) (McGeoch i sur., 2006).

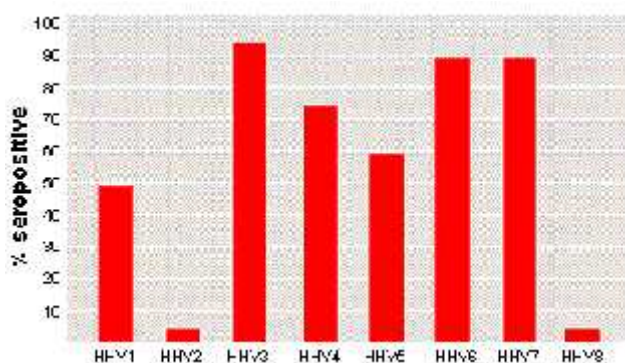
Konzervirani sržni geni ve inom su smješteni u centralnim regijama genoma, a grupirani su u 7 grupa prema svojoj funkciji gdje ih je ve ina odgovorna za liti ku replikaciju virusa. Iako su geni unutar tih 7 blokova homologni i kolinearni s povezanim genima u drugim virusima, sami blokovi nisu kolinearni me u virusima iz 3 podporodice što navodi na zaklju ak da su postojali odre eni rearanžmani genoma tijekom evolucije razli itih podporodica. Iako je latencija karakteristi na biološka zna ajka herpesvirusa, geni za latenciju ne spadaju u sržni set gena (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006). Istraživanja ra ena na HHV-1 su pokazala da sržni geni kodiraju ikozaedarsku strukturu kapside, replikaciju, procesiranje, popravak i pakiranje DNA, mehanizme ulaza/izlaza u stanicu, dok su nesržni geni potrebni za inicijaciju DNA-sinteze, kontrolne funkcije za modulaciju imunskog odgovora i latentnog stanja, tegument i površinske komponente viriona. Nesržni geni su ve inom oni koji utje u na interakciju s domaćinom i koji su potrebni za rast u animalnim stanicama. Podijeljeni su u 3 klase:

- 1) geni za interakciju s domaćinom i imunskim sustavom (potrebni su jer domaćin želi suprimirati virus, a virus želi izbjeći uništenje) – to su geni za izbjegavanje i modulaciju imunskog odgovora koje imaju svi *Herpesviridae* (kod HHV-8 ak 22 od ukupno 86 gena imaju funkciju u modulaciji imunskog odgovora);
- 2) geni za uspostavljanje, održavanje i reaktivaciju latentnog stanja – najviše istraživanja je ra eno na HHV-4 jer je zanimljivo kako može održavati latentno stanje u neuronima koji se ne dijele i u limfocitima B koji se dijele što predstavlja potpuno različite mehanizme latencije; te
- 3) geni za onkogenezu – kao onkogeni herpesvirusi ljudi jedino su *Gammaherpesvirinae* (HHV-4 i HHV-8) (McGeoch i sur., 2008).

Evoluiranje virusnog genoma i dobivanje novih funkcija moglo se dogoditi na mnoge načine. Novi geni mogli su biti stvoreni *de novo* ili nastati duplikacijom postojećih gena. Novijim istraživanjima otkriveno je da je rekombinacija unutar sojeva opći fenomen (McGeoch i sur., 2008). Novi geni su isto tako mogli biti „uhvaćeni“ iz stanica domaćina (putem nehomologne rekombinacije) ili u koinfekcijama s drugim virusima (lateralni prijenos gena). Takvi „uhvaćeni“ geni su uključeni u manipulaciju obrane domaćina s antiapoptotskim funkcijama i izbjegavanjem imunskog odgovora (McGeoch i sur., 2006).

3. HERPESVIRUSI LJUDI

Ljudski herpesvirusi su među najbolje istraženim herpesvirusima te su kompletno sekvencirani genomi čak 6 virusnih vrsta (Weir, 1998). Zasad je otkriveno 8 herpesvirusa koji inficiraju ljude, te prema ICTV-i imaju svoje službeno nazivlje od HHV-1 do HHV-8, no još uvijek se često koriste stara opisna imena ovih virusa (npr. VZV tj. *Varicella-zoster virus* umjesto HHV-3). Svi ljudski herpesvirusi, osim HHV-8, su vrlo rasprostranjeni u ljudskoj populaciji (smatra se da svi ljudi nose 3 do 4 različita herpesvirusa), s tim da su HHV-3, HHV-6 i HHV-7 skoro univerzalne infekcije u djetinjstvu (Slika 3.). Takav uspjeh herpesvirusa je rezultat njihove sposobnosti da uspostave latentnu infekciju te činjenica da posjeduje mnogo gena za interakciju s domaćinom (McGeoch, 2001).



Slika 3. Postotak ljudi inficiranih određenim herpesvirusom
(<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV1-2.html>).

3.1. Ljudski herpesvirusi 1 i 2 (HHV-1, HHV-2)

Klasificirani su u rod *Simplexvirus* unutar porodice *Alphaherpesvirinae*, a uvijek je jedini prirodni domaćin ovih virusa, iako mogu inficirati i glodavce. Velikina genoma je 152 kbp za HHV-1 te 155 kbp za HHV-2, sadrže 74 gena, a genomi HHV-1 i HHV-2 dijele 50-70% homologije (<http://virology-online.com/viruses/HSV.htm>, McGeoch i sur., 2006). Tijekom primarne infekcije, virus ulazi u periferne osjetne živce i migrira duž aksona do ganglija osjetnih živaca u središnjem živčanom sustavu te na taj način izbjegava imunski odgovor. Tijekom latentne infekcije živanih stanica, virusna DNA se održava kao episom i ne ugrađuje se u DNA domaćina s limitiranom ekspresijom specifičnih gena potrebnih za održavanje latencije (prava latencija) pa u tom stadiju virus nije prijenosan i ne dolazi do

pojavljivanja bolesti. Stanje latencije može biti poremećeno brojnim imbenicima, kao što su izlaganje suncu i vjetru, vrućica, ozljede, menstruacija, oslabljen imunski sustav, emocionalni stres i određene vrste hrane i lijekova. Reaktivacija latentnog virusa dovodi do povratne infekcije – virus putuje natrag duž osjetnih živaca do površine tijela gdje se replicira uzrokujući i oštećenja tkiva na istim mjestima kao i kod primarne infekcije. Oštećenja tkiva kod HHV-1 (*Herpes simplex virus type 1*, HSV-1) su primarno usmjerena na oralne i očne lezije, dok su kod HHV-2 povezana s genitalnim i analnim lezijama (*Herpes simplex virus type 2*, HSV-2). Obje vrste virusa vrlo su zarazne i prvi se simptomi javljaju 1 do 2 tjedna nakon kontakta s tjelesnim izlucivama zaražene osobe, odnosno spolnim kontaktom. Primarna HHV-1 infekcija se obično događa tijekom djetinjstva (u djece mlađe od 5 godina) te je većina ljudi do 20 godine života zaražena tim virusom, dok je HHV-2 nešto manje rasprostranjen, ali jednom kada je osoba zaražena, oba virusa ostaju u njezinu tijelu tijekom ostatak života (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV1-2.html>).

3.2. Ljudski herpesvirus 3 (HHV-3)

Pripada rodu *Varicellovirus* unutar podporodice *Alphaherpesvirinae*, veličine genoma 125 kbp te sadrži 70 gena (McGeoch i sur., 2006). HHV-3 (*Varicella-zoster virus*, VZV) inficira mnogo ljudskih i animalnih tipova stanica *in vitro* i daje 2 jasna klinička sindroma. Varičela (vodene kozice) se javlja kao primarna infekcija u djetinjstvu putem respiratornog trakta te je jedna od vrlo čestih bolesti. Nakon umnožavanja na mjestu inokulacije, virus se rasprostranjuje putem krvotoka i retikuloendotelnog sustava. Nakon perioda inkubacije od 14 dana, dolazi do sekundarnog umnožavanja virusa na koži i sluznici gdje se stvaraju vezikule ispunjene visokim titrom infektivnog virusa. Drugi sindrom je herpes zoster koji se najčešće javlja u pacijenata starijih od 50 godina, a izbija sporadično. Nakon primarne infekcije, virus ostaje latentan u senzornom gangliju središnjeg živčanog sustava, a reaktivacija se može dogoditi nakon mnogo godina što dovodi do osipa i oštećenja tkiva dermatoma koji je inerviran zaraženim ganglijem (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV3.html>).

3.3. Ljudski herpesvirus 4 (HHV-4)

Pripada rodu *Lymphocryptovirus* unutar subporodice *Gammaherpesvirinae*, veličine genoma 172 kbp s brojnim unutarnjim ponavljanjima, te sadrži 83 gena (McGeoch i sur., 2006). Virusni genom se normalno ne integrira u genom domaćina nego tvori cirkularne

episome (<http://virology-online.com/viruses/EBV.htm>). Jedini domaćin HHV-4 (*Epstein-Barr virus*, EBV) je uvijek gdje nastanjuje B-limfocite (primarno mjesto uspostavljanja dugotrajne latencije) i epitelne stanice. Široko je rasprostranjen po cijelom svijetu. Zbog veoma izražene osjetljivosti virusa na vanjske čimbenike, s posljedicom gubitkom infektivnosti izvan ljudskog organizma, za prijenos virusa potreban je blizak i neposredan kontakt, najčešće preko sline, a inkubacija traje od 2 do 6 tjedana. Najčešći ishod infekcije ovim virusom je poliklonska aktivacija B-limfocita i benigna proliferacija što uzrokuje akutnu infekciju limfatičnog i retikuloendotelnog sustava, označena kao infektivna mononukleoza (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV4.html>). Zaraza se uglavnom događa kod vrlo male predškolske djece ili u dobi od 14 do 20 godina tako da je otprilike 80-90% odraslih zaraženo ovim virusom. HHV-4 je također i onkogen, te uzrokuje niz različitih tumora kao što su Burkittov limfom, B-limfoproliferativna bolest, nazofaringealni karcinom, Hodgkinova bolest i druge (<http://virology-online.com/viruses/EBV.htm>).

3.4. Ljudski herpesvirus 5 (HHV-5)

Spada u rod *Cytomegalovirus* unutar porodice *Betaherpesvirinae* i najveći je među herpesvirusima s velikim genom oko 230 kbp te sadrži 165 gena (McGeoch i sur., 2006). Slično kao neki drugi herpesvirusi, ima dijelove genoma homologne sa staničnom DNA što navodi na zaključak da je virus preuzeo gene domaćina tijekom evolucije. Mjesto latencije nije u potpunosti razjašnjeno, ali može uključivati monocite i makrofage. U njima nije primijećena ekspresija litičnih gena, prema čemu se pretpostavlja da ovaj virus postoji u pravom latentnom stanju sa vrlo malo ili nimalo ekspresije litičnih gena (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV5.html>). HHV-5 (*Cytomegalovirus*, HCMV) je jedan od najuspješnijih ljudskih patogena koji može biti prenesen horizontalno (najčešće kapljicama putem jer se nalazi u slini zaražene osobe, urinu, krvi, sjemenoj tekućini, cervikalnom sekretu i majčinu mlijeku) i vertikalno (s majke na plod tijekom trudnoće) te i ako ima mali utjecaj na domaćina. Infekcije s HHV-5 su česte (mogu se dogoditi za vrijeme uteralnog, perinatalnog ili postnatalnog razdoblja), većina ih je bez simptoma, ali osoba nosi virus u sebi doživotno koji se s vremena na vrijeme reaktivira. Prilikom reaktivacije virusa, bolest može biti bez simptoma ili pak može izgledati kao infektivna mononukleoza (<http://virology-online.com/viruses/CMV.htm>).

3.5. Ljudski herpesvirusi 6 i 7 (HHV-6, HHV-7)

Pripadaju rodu *Roseolovirus* unutar podporodice *Betaherpesvirinae*, a pretpostavlja se da su ta dva virusa međusobno blisko povezana poput *Herpes simplex virusa*. Glavni cilj su im T-limfociti iako mogu inficirati i B-limfocite. Prenose se prvenstveno putem sline i dojenjem. Infekcije se najčešće događaju već 4 mjeseca nakon rođenja kad majčina protutijela polaku nestaju, tako da je 90-99% odrasle populacije inficirano ovim virusima. Kao i drugi herpesvirusi, ostaju latentni u tijelu nakon primarne infekcije i reaktiviraju se s vremena na vrijeme (<http://virology-online.com>). HHV-6 je izoliran 1986. godine prilikom pokušaja da se nađu novi virusi u pacijenata s limfoproliferativnim bolestima (uključujući i AIDS), te ima posebno veliki afinitet za CD4⁺-T-limfocite. Velikina genoma je oko 160 kbp, a sadrži 86 gena (McGeoch i sur., 2006). Primarna infekcija s HHV-6 uzrokuje čestu bolest dojenčadi *roseola infantum*, dok je akutna infekcija rijetka, ali se može pojaviti u obliku mononukleoze, hepatitisa, meningitisa ili encefalitisa. Nakon primarne infekcije, HHV-6 ostaje latentan u limfocitima i monocitima do ponove reaktivacije kada je imunski sustav ugrožen (<http://emedicine.medscape.com/article/219019-overview#a0101>). HHV-7 prvi je put izoliran iz ljudskih T-limfocita CD4⁺ 1990. godine. Velikina genoma je oko 145 kbp, sadrži 84 gena, a po organizaciji je sličan HHV-6 (McGeoch i sur., 2006). Zasadu ne postoji jasan dokaz za direktnu vezu HHV-7 s bilo kojom ljudskom bolešću zato jer se često može naći i u zdravim osobama, ali se smatra da može biti kofaktor u HHV-6-povezanim sindromima (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV6-7.html>).

3.6. Ljudski herpesvirus 8 (HHV-8)

Pripada rodu *Rhadinovirus* unutar podporodice *Gammaherpesvirinae*, veličina genoma oko 165 kb, a sadrži 86 gena (McGeoch i sur., 2006). Prvi put je izoliran 1994. godine iz stanica pacijenata oboljelih od Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om te je dokazano da je ovaj virus povezan s nastankom te bolesti kao i nekih drugih manje poznatih malignih oboljenja (npr. Castlemanova bolest). Za razliku od drugih herpesvirusa, HHV-8 nije toliko rasprostranjen, a može biti prenesen putem sjemene tekućine te povremeno s majke na dijete (<http://virology-online.com/viruses/HHV-6.htm>). HHV-8 sadržava brojne gene koji imaju važnu ulogu u tumorigenezi kojima uspješno izbjegava imunosne odgovore, sprječava gašenje staničnog ciklusa i prekida aktivaciju apoptotskih puteva. Nalikuje HHV-4 jer obitava u epitelnim stanicama i B-limfocitima te zato jer je pod kontrolom sve dok ne dođe do imunosupresije (<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV8.html>).

4. UTJECAJ VIRUSA NA EVOLUCIJU OVJEKA

Ljudska populacija je kroz evolucijsku povijest stalno morala biti u interakciji i adaptirati se na druge organizme kako bi mogla preživjeti i reproducirati se. Vrsta hrane, predatori i uzročnici zaraznih bolesti bili su vrlo bitni u oblikovanju ljudske evolucije. Haldane je bio među prvima koji je predlagao da borba protiv infektivnih bolesti može biti važan evolucijski proces, jer bolest koja ubija ili smanji fertilitet je selektivni pritisak (Haldane, 1949). U odnosu na brzinu kojom novi patogeni evoluiraju (što je u pravilu puno brže od domaćina) u najboljem interesu domaćina je da budu genetički raznoliki i visoko mutabilni u lokusu koji je povezan s otpornošću na bolest. Selektivni pritisak zbog bolesti se smatra razlogom za uspostavljanje velikog stupnja polimorfizma u kompleksu glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC-kompleks) koji igra važnu ulogu u imunom sustavu jer prezentira antigene limfocitima T (Blerkom, 2003). Mogućnost uspostavljanja i održavanja polimorfizma ovisi o brojnosti populacije, jer kada je broj jedinki u populaciji premali to nije moguće. Sada se zna da je populacija ranog čovjeka morala imati 100 tisuća jedinki ili više kako bi se mogao uspostaviti ovako velik polimorfizam MHC kao što danas postoji (Leal i Zanutto, 2000). Drugi način na koji su patogeni mogli utjecati na evoluciju svojih domaćina jest preko direktne interakcije s domaćinovom DNA (Blerkom, 2003). Hipoteza da infektivni agensi mogu rekonstruirati povijest naših predaka zahtijeva pažljivo razmatranje njihovih bioloških značajki kao što su mehanizmi prijenosa, jačina patogenosti, brzina varijacija, intenzitet selekcije. Geografsko porijeklo i vrijeme pojavljivanja ljudskog parazita su isto tako značajni jer mogu otkriti uzroke ljudske migracije, posebno u slučajevima gdje su se gibali u uskim, etnički ograničenim tokovima infekcija (Pavesi, 2005).

Jedni od vrlo važnih patogena koji su utjecali na ljudsku evoluciju, kulturu i civilizaciju bili su virusi. Oni su bili izrazito bitni zbog uzrokovanja mortaliteta, ali i zbog svoje jednostavnosti i potrebe za korištenjem replikacijske i transkripcijske mašinerije svojih domaćina pa virusi mogu djelovati kao molekularni genetički paraziti i mijenjati genom domaćina kroz rekombinaciju, retrotranspoziciju i konverziju gena. Za neke viruse je dokazano da su koevoluirali i kospecijalizirali se s hominidima, dok su neki tek nedavno prešli na ljude s drugih vrsta. Posebno je bitno to da su različiti virusi pronašli različite uvjete da uspostave dugotrajne veze s ljudima (Blerkom, 2003). Dokaz da virusi stvarno mogu utjecati na evoluciju naše vrste je vidljiva i iz nedavno nastalih bolesti koje uzrokuju

pandemije koje predstavljaju teške izazove za ljude i mogu imati direktan i inak na sudbinu naše vrste (Leal i Zanotto, 2000).

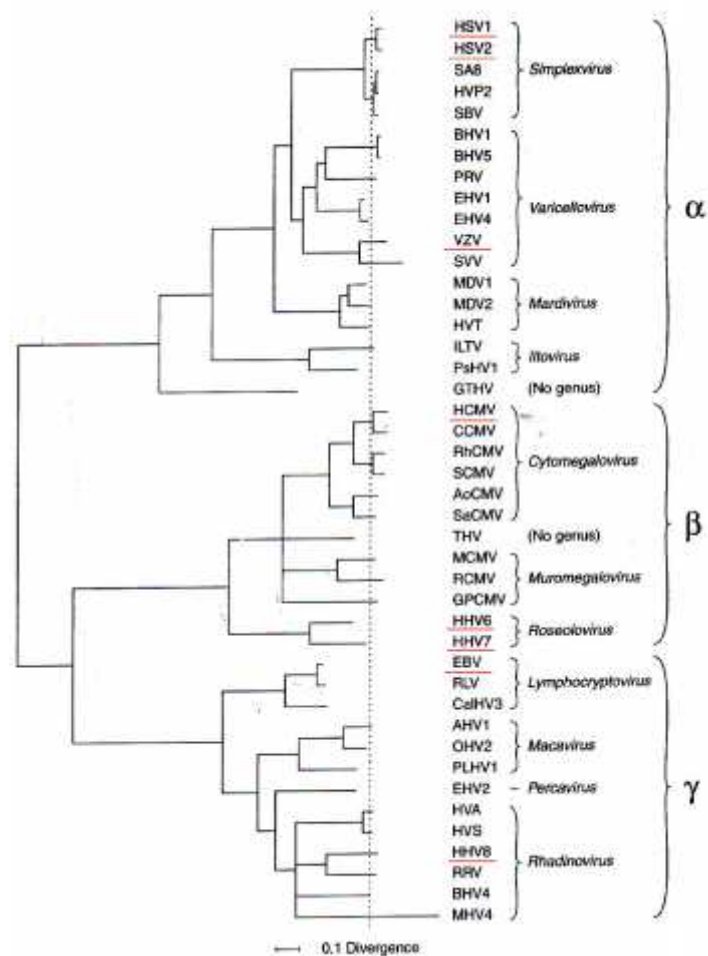
Animalni virusi grupirani su u više od 60 porodica (a članovi čak 20 vrlo raznolikih porodica inficiraju ljude) ovisno o svom genomu i načinu replikacije, jer ti faktori određuju mnoge njihove glavne karakteristike – način i brzinu promjene koja utječe na evoluciju hominida. Prema njihovoj velikoj raznolikosti može se zaključiti da su virusi evoluirali različitim putovima, s time da su RNA-virusi evoluirali brže. Neki virusi su preneseni na ljude s drugih vrsta (zoonoze), dok neki virusi nisu zahtijevali taj prelazak s vrste na vrstu nego su od uvijek s nama – inficirali su naše pretke čak i prije nego su evoluirali prvi ljudi (*Homo sapiens*) (Sharp, 2002). Tipovi virusa koji su inficirali ljude promijenili su se s vremenom. Kad ječovjek otišao iz Afrike prije oko 50 do 100 tisuć godina za sobom je ostavio nekoliko vrsta zaraza kojima je tamo bio izložen. Mala brojnost populacija prehistorijskih ljudi zahtijevala je od virusa da imaju sposobnost umnažanja u alternativnom domaćinu ili da uzrokuju perzistentne infekcije kako bi održali dugotrajnu vezu sčovjekom. Kad sečovjek iselio iz Afrike u malo hladniju klimu dogodila se značajna promjena u tipovima bolesti kojima je izložen, a kako je migrirao po svijetu i postajao tehnološki napredniji tako su se i virusi rasprostranjivali svijetom postajući i brojniji i raznolikiji (Leal i Zanotto, 2000; Pavesi, 2005).

Što se tiče DNA-virusa, kako oni uglavnom imaju dvostranu DNA, to ih dovodi u blisku vezu sa stanicama domaćina. Posebice se to odnosi na DNA-viruse koji se repliciraju u jezgri jer mogu rekombinirati s genomom domaćina ili može doći do horizontalnog prijenosa gena. DNA-virusi su većinom vrsno specifični s užim rasponom domaćina nego RNA-virusi te sporije mutiraju. Mnogi su usvojili strategiju latentnog stanja gdje virus povećava svoj fitnes preko povećanja vremena preživljenja svojih potomaka povećavaju i time vjerojatnost za prijenos. Ova strategija kao rezultat daje kroničnu latentnu infekciju s dugim periodima infektivnosti i sposobnošću da virus opstane u maloj populaciji domaćina (Blerkom, 2003). Većina sporo evoluirajućih DNA-virusa su drevni i koevoluirali su blisko povezani sa svojim domaćinima. Takve porodice su *Herpesviridae*, *Papovaviridae*, *Adenoviridae* i *Parvoviridae* koji su koevoluirali s kralješnjacima te čak i s najranijim hominidima. Ali dugotrajne, uglavnom asimptomatske infekcije uzrokovane ovim virusima teško da su imale značajan selektivni utjecaj osim ako nisu uvedene u novog domaćina. Budući da je ipak došlo do koevolucije o čemu je da su oba organizma (virus i domaćin) imala međusobno vrlo veliku korist i ulogu u evoluciji onog drugog (Pavesi, 2005).

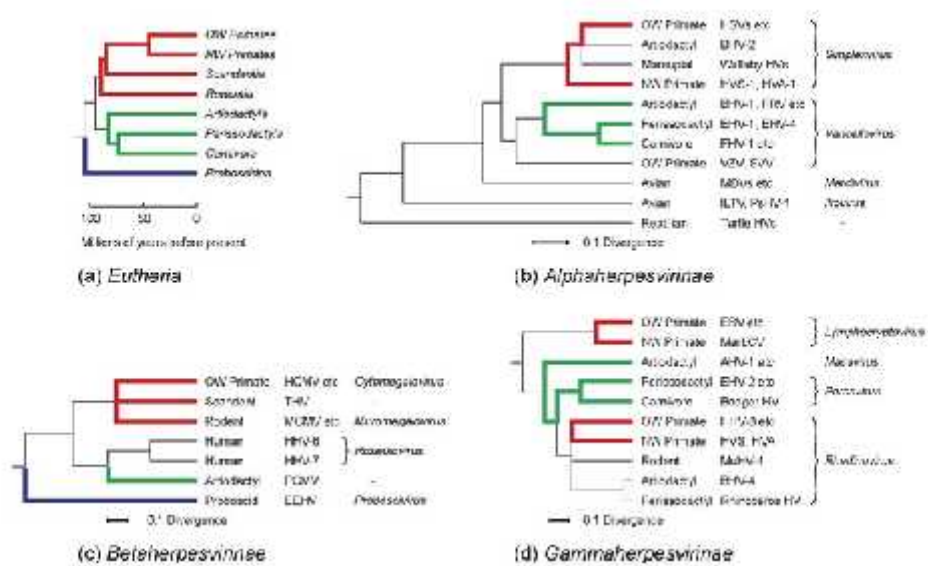
4.1. Filogenija Herpesviridae

Naju estalija metoda za kreiranje filogenetskog stabla koristi uspore ivanje nukleotidnih sekvenci konzerviranih gena i/ili aminokiselinskih sljedova odgovaraju ih proteina. Tako je za herpesviruse napravljeno filogenetsko stablo bazirano na sekvenci 6 konzerviranih gena (od 8 koje su koristili) iz 43 virusa (Slika 4.). Zbog visokog stupnja razlika (brojnih supstitucija, adicija i delecija) koje predstavljaju važna ograni enja metode, filogenetsko stablo herpesvirusa je potom napravljeno korištenjem aminokiselinskih sekvenci proteina kodiranih tim konzerviranim genima (Slike 5. i 6.). Iz njega je primije eno da unutar podporodica, postoji karakteristi no grananje filogenetskog stabla i da vremenska skala pokazuje sli nost s filogenijom organizama doma ina, sisavaca. To se interpretiralo kao dokaz dugotrajnog koevolucijskog razvoja virusa i doma ina putem vrsno specifi nih latentnih infekcija (ne smatra se da se dogodila koadaptacija) (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006). Iako su herpesvirusi široko rasprostranjeni po svijetu, svaki je obi no ograni en na samo jednu vrstu kao prirodnog doma ina, dok me uvrnsni prijenosi herpesvirusa (koji su rijetki u prirodi) uzrokuju ozbiljne bolesti. Upravo i taj visoki stupanj specifi nosti za doma ina sugerira da su herpesvirusi evoluirali usko povezani sa svojim doma inima (Umene i Sakaoka, 1999). Glavne zna ajke evolucije herpesvirusa su upravo koevolucija, postojanje neslaganja izme u filogenije virusa i doma ina što ukazuje na povremen križni prijenos izme u vrsta te injenica da su na nekim dijelovima filogenetskog stabla morale postojati dodatne virusne specijacije kako bi se mogli dobiti rali iti tipovi herpesvirusa koji inficiraju iste vrste (Sharp, 2002).

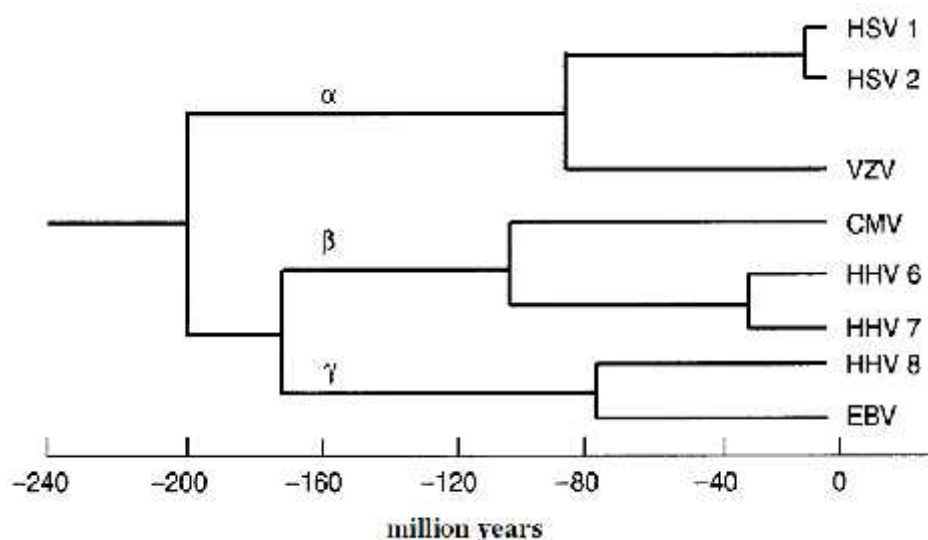
Dobiveni rezultati iz filogenetskog stabla i otkri e postojanja koevolucije omogu ili su da se podaci iz paleontologije kralješnjaka prenesu na filogenetsko stablo herpesvirusa te da se prema tome može dobiti vremenski okvir i brzine mijenjanja sekvenci za herpesviruse (Slike 5. i 6.). Iz analiza sekvenci postalo je jasno da postoje 3 odvojene podporodice te da herpesvirusi sisavaca imaju zajedni kog pretka za kojeg se smatra da je postojao prije 400 milijuna godina (razdoblje devona). Otkriveno je da se korijen filogenetskog stabla nalazi izme u podporodica *Alphaherpesvirinae* i ostale dvije te da se podporodica *Alphaherpesvirinae* odvojila prije 180-210 milijuna godina. Zasad su takva istraživanja ra ena samo na sisavcima, jer za ptice i gmazove trenutno ne postoji dovoljno podataka kako bi se provela takva istraživanja (McGeoch i sur., 2008; McGeoch i sur., 2006; Norberg, 2007).



Slika 4. Filogenetsko stablo bazirano na sekvenci 6 konzerviranih gena iz 43 virusa (podvučeni su neslužbeni akronimi ljudskih herpesvirusa) (McGeoch i sur., 2008).



Slika 5. Usporedba filogenetskih stabala sisavaca i podporodica *Herpesviridae* (McGeoch i sur., 2006).



Slika 6. Filogenetsko stablo 8 herpesvirusa koji inficiraju ljude (Norberg, 2007).

Prvo istraživanje na temelju aminokiselinskih sekvenci rađeno je sa virusima *Herpes simplex* i *Varicella-zoster* gdje je korištena sekvenca glikoproteina B (rađeno sa 25 virusa podporodice *Alphaherpesvirinae*). Pri istraživanju virusa impanze iz podporodice *Alphaherpesvirinae*, otkriveno je da je sli nija HHV-2 nego HHV-1 što odgovara da su HHV-1 i HHV-2 razdvojili prije oko 8,5 milijuna godina, prije odvajanja ljudske i loze impanzi prije 6 milijuna godina. Za *Betaherpesvirinae*, filogenetsko stablo bazirano je na sekvenci za DNA-polimerazu za 14 virusa. *Cytomegalovirus* pokazuje sli nu strukturu kao filogenetsko stablo domaćina, dok HHV-6 i HHV-7 nemaju tu poveznicu pa se za njih naga a da su nastali prilikom prijenosa u lozu primata nekog/nekih nepoznatih virusa iz ungulatno/karnivorne linije domaćina. Što se ti e *Gammaherpesvirinae*, filogenetsko stablo bazirano je na sekvencama glikoproteina B i DNA-polimeraze. Utvrđeno je da od 11 glavnih loza ak njih 5 sadrži viruse iji domaćini dolaze iz 2 ili više udaljena taksonomska reda što ukazuje na to da se dogodio širok prijenos virusa među domaćinima (McGeoch i sur., 2008). Podporodice *Alphaherpesvirinae* i *Betaherpesvirinae* pokazale su izrazitu koevoluciju sa svojim domaćinima, dok *Gammaherpesvirinae* pokazuju kompleksniju sliku (postoje nesigurnosti oko filogenetskog stabla *Gammaherpesvirinae*) (McGeoch, 2001).

Drugi pristup konstruiranja filogenetskog stabla koristi metodu koja mjeri udaljenosti i djelomično ureenje dinukleotida (usporedba 13 herpesvirusa). Ova tehnika je potvrdila klasifikaciju na 3 podporodice, ali je dovela do drugačijih saznanja o podrijetlu herpesvirusa. Ovime je pretpostavljeno da je virus sli an HHV-6 bio predak herpesvirusa što pokazuje da se podporodica *Betaherpesvirinae* odvojila prva, a da su *Alphaherpesvirinae* najmla a

podporodica. Zanimljivo je da je ovom tehnikom pokazano da je sekvenca genoma HHV-4 najbliža ljudskoj sekvenci te da je dakle trećinu svog genoma ovaj virus preuzeo iz stanice domaćina (Weir, 1998; Umene i Sakaoka, 1999; Karlin i sur., 1994).

4.2. Koevolucija herpesvirusa na primjeru virusa Herpes simplex (HHV-1 i HHV-2)

Zanimljiv događaj u evoluciji herpesvirusa bila je diferencijacija virusa *Herpes simplex* na 2 tipa (HSV-1, HSV-2), oralni i genitalni, odnosno na dvije virusne vrste HHV-1 i HHV-2, što se dogodilo prije oko 8 milijuna godina. Tip 1 drugih primata inficira i oralna i genitalna tkiva bez diferencijacije u dvije zasebne vrste, što ukazuje na mikrobiološku izolaciju dva dijela tijela tek u hominidnoj liniji. Kao odgovor na to zašto je došlo do te divergencije, neki predlažu promjene u seksualnom ponašanju ili zbog nastale udaljenosti između u tih dijelova tijela prilikom pojave bipedalizma (Blerkom, 2003). Ali budu li se ta divergencija virusa *Herpes simplex* dogodila ranije nego je domaćin (ovjek) evoluirao, moguće je da na divergenciju ipak nije utjecala specijacija domaćina. Inače se kako su za to zaslužne postupne mutacije odnosno supstitucije nukleotida, insercije i delecije (Davison, 2002).

Virusi poput herpesvirusa koji za prijenos zahtijevaju bliski kontakt dva pojedinca imaju tendenciju da se podijele u geografski izolirane genotipove. To se dogodilo kod HHV-1 kod kojeg se sojevi razlikuju iz geografski različitih država ili antropološki različitih etničkih grupa. Kao objašnjenje toga, predložene su dvije hipoteze – jedna koja objašnjava da je HHV-1 evoluirao zasebno u geografski odvojenim domaćinima, te druga koja kaže da su se dogodile nasumične mutacije koje su otkrivane u različitim populacijama domaćina. To na hipotezu je ona prema kojoj evolucija različitih sojeva ovisi o domaćinu, a za to postoje i dokazi u povijesti populacija. Populacijska povijest Japanaca može biti objašnjena pomoću tzv. „modela dvojne strukture“ koji pretpostavlja 2 glavna migracijska događaja - narod Jomon je stigao u Japan prije više od 10 000 godina, dok je narod Yayoi počeo migrirati u Japan s Korejskog poluotoka prije oko 2 300 godina. Dva dominantna genotipa HHV-1, F1 i F35, su prisutna kod suvremenih Japanaca. Kako F1 genotip dominira u Koreji (otkuda su Yayoi narod), ljudi Japana i Koreje dijele F1-genotip. Regionalne razlike u učestalosti genotipova F1 i F35 unutar Japana inače se da su povezane s razlikama u rasprostranjenju potomaka Yayoi i Jomon naroda. Ako je hipoteza da su HHV-1 i ljudska populacija blisko povezani to inače, može biti da F35 genotip pripada Jomon-narodu, a F1 genotip Yayoi-narodu. To je bio prvi primjer koji dokazuje vezu genotipa herpesvirusa s povijesnim populacijama

ljudi. Ako je ta pretpostavka to na, HHV-1 može služiti kao marker za porijeklo ljudske populacije (Umene i Sakaoka, 1997; Umene i Sakaoka, 1999). Pretpostavlja se da se razdvajanje genotipova HHV-1 dogodilo za vrijeme *Homo heidelbergensis*, prije migracije ovjeka iz Afrike (prije oko 100 000 godina) i prije nastanka vrste *Homo sapiens* (Norberg, 2007).

4.3. Evolucija Herpesvirales

Budu i da su porodice *Herpesviridae*, *Alloherpesviridae* i *Malacoherpesviridae* me usobno izrazito udaljene po pitanju genoma, pretpostavljalo se da ako stvarno posjeduju zajedni kog pretka morao se potražiti neki drugi kriterij po kojem bi se on mogao dokazati. Taj kriterij bio je prou avanje strukture viriona, to nije njegove kapside. Kapside sve tri herpesvirusne porodice su prou avane putem krioelektronske mikroskopije i 3D-rekonstrukcije te je otkriveno da su kapside sve 3 porodice vrlo sli ne, iako ne potpuno identi ne. Kako postoji velika razlika u DNA-polimerazi i nedostatak drugih potrebnih proteina za replikaciju, mogu e je da su geni za replikaciju DNA bili neovisno ste eni me u porodicama. Iz toga se ini da je zadnji zajedni ki predak svih herpesvirusa morao biti vrlo jednostavan koji je posjedovao gene za kapsidu, ali bez nekih dijelova geneti kih sposobnosti koje imaju današnji herpesvirusi.

S druge strane, postoji još jedna mogućnost oko pretka porodica herpesvirusa. Na ena je evolucijska veza između herpesvirusa i DNA bakteriofaga s repom. Postoje brojne sli nosti između strukture kaspide i na ina slaganja kapside me u *Herpesvirales* i *Caudivirales* koji inficiraju prokariote, pa se smatra da je postojao zajedni ki predak za kapsidu herpesvirusa i faga. Taj predak je zbog toga trebao postojati mnogo ranije, najvjerojatnije blizu ili prije odvajanja kralježnjaka u kambriju (prije 570 do 505 milijuna godina) (McGeoch i sur., 2006; McGeoch i sur., 2008).

5. ZAKLJUČAK

Herpesvirusi predstavljaju izrazit evolucijski uspjeh. Pronađeni su u brojnim kralješnjacima te u barem jednom beskralješnjaku, a svaki je blisko povezan s jednom vrstom domaćina, iako jednog domaćina može inficirati nekoliko herpesvirusa. Pojava da su herpesvirusi vrstno specifični navodi na zaključak da su koevoluirali sa svojim domaćinima tijekom dugog vremenskog perioda te da su izrazito dobro prilagođeni na svoje domaćine. Ova tvrdnja je potvrđena molekularno-filogenetskim istraživanjima te time što su herpesvirusi u svom prirodnom okruženju blagi patogeni. To pokazuje činjenica da herpesvirusi uspostavljaju latentne infekcije koje su skoro univerzalne u ljudskoj populaciji te samo u rijetkim slučajevima izazivaju teža klinička oboljenja (Davison, 2002). Opsežne količine informacija o proteinskim i nukleotidnim sekvencama ljudskih herpesvirusa su olakšale istraživanja o filogenetskim odnosima što je dovelo do hipoteze podrijetla i evolucije herpesvirusa. S molekularne strane, hipotezu koevolucije dokazuje postojanje konzerviranih sržnih gena koji kodiraju za proteine uključene u osnovne biološke procese što navodi na zaključak da su herpesvirusi evoluirali iz zajedničkog pretka. Druga činjenica koja potvrđuje teoriju koevolucije je ta da su genomi herpesvirusa izoliranih iz brojnih domaćina vrlo različiti te da virusi posjeduju raznolike biološke karakteristike što pokazuje da su individualne virusne vrste evoluirale uz svoje domaćine tijekom dugog vremenskog perioda (Weir, 1998). Što se tiče filogenetskog stabla primijećeno je da ono pokazuje mnoge karakteristike značajke s filogenijom organizma domaćina tijekom dugog vremenskog perioda. Evolucijska vremenska skala predložena za herpesviruse koja je bazirana na paleontološkim podacima koristi vremena razdvajanja vrsta sisavaca i analizu nekoliko regija konzerviranih gena te pokazuje kako su herpesvirusi evoluirali tijekom razdoblja od najmanje 400 milijuna godina. Pretpostavlja se da je tada postojao zajednički predak porodice *Herpesviridae*. Među njima je podporodica *Alphaherpesvirinae* divergirala prije oko 180-210 milijuna godina, dok je zadnji predak virusa *Herpes simplex* i *Varicella-zoster* bio star oko 70 do 80 milijuna godina. Procijenjeno je da je do razdvajanja virusa *Herpes simplex* na 2 tipa došlo prije oko 8 milijuna godina prije nego se linija *Homo* odvojila od linije *Pan* što se dogodilo prije 5 do 7 milijuna godina (Norberg, 2007; Mori i Nishiyama, 2006). Kako je filogenija rađena i drugom metodom koja je potvrdila razlikovanje tri podporodice, ali je pretpostavila da je najstarija podporodica *Betaherpesvirinae*, unatoč velikoj količini sekvenciranih genoma podrijetlo herpesvirusa i dalje ostaje nesigurno (Weir, 1998).

Filogenetsko stablo je pokazalo da se filogenija *Alphaherpesvirinae* podudara s filogenijom primata, ungulata i karnivora, *Betaherpesvirinae* s primatima i glodavcima te *Gammapesvirinae* s primatima. Iz toga se može zaključiti da su hominidi i možda svi antropoidi bili podložni infekcijama herpesvirusa iz sve tri podporodice. Herpesvirusi su vrlo vjerojatno bili prisutni u afričkim antropoidima te su mogli utjecati na međusobnu kompeticiju i radijaciju ranih hominida u kasnom miocenu i ranom pliocenu (Blerkom, 2003). Budući da je dokazano da su herpesvirusi koevoluirali sa svojim domaćinima i prema tome pretrpjeli izumiranja s njima, moderni herpesvirusi predstavljaju samo mali udio među svim herpesvirusima koji su postojali (Davison, 2002).

6. LITERATURA

- Blerkom LM, 2003. Role of Viruses in Human Evolution. *Yearbook of Physical Anthropology* **46**, 14-46
- Davison AJ, 2002. Evolution of the herpesviruses. *Veterinary Microbiology* **86**, 69-88
- Haldane JBS, 1949. Disease and evolution. Supplement to *La Ricerca Scientifica* **19**, 68-76
- Karlin S, Mocarski EC, Schachtel GA, 1994. Molecular Evolution of Herpesviruses: Genomic and Protein Sequence Comparisons. *Journal of Virology* **68**, 1886-1902
- Leal ES, Zanotto PMA, 2000. Viral Diseases and Human evolution. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* **95**, 193-200
- McGeoch DJ, Davison AJ, Dolan A, Gatherer D, Sevilla-Reyes EE, 2008. Molecular Evolution of the *Herpesvirales*. U: Origin and evolution of viruses. Ed. Domingo E, Parrish CR, Holland JJ, Elsevier Ltd, Academic Press, Waltham, Massachusetts, pp. 447-475
- McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ, 2006. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Research* **117**, 90-104
- McGeoch DJ, 2001. Molecular evolution of the *Gammaherpesvirinae*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **356**, 421-435
- Mori I, Nishiyama J, 2006. Accessory genes define the relationship between the herpes simplex virus and its host. *Microbes and Infection* **8**, 2556-2562
- Norberg P, 2007. Evolution of human Alphaherpesviruses (doktorska disertacija), Göteborg University, Department of Clinical Virology, 1-66
- Pavesi A, 2005. Microbes coevolving with human host and ancient human migrations. *Journal of Anthropological Sciences* **83**, 9-28
- Sharp PM, 2002. Origins of Human Virus Diversity. *Cell* **108**, 305-312
- Umene K, Sakaoka H, 1999. Evolution of herpes simplex virus type 1 under herpesviral evolutionary processes. *Archives of Virology* **144**, 637-656
- Umene K, Sakaoka H, 1997. Populations of two Eastern countries of Japan and Korea and with a related history share a predominant genotype of herpes simplex virus type 1. *Archives of Virology* **142**, 1953-1961
- Weir JP, 1998, Genomic Organization and Evolution of the Human Herpesviruses. *Virus Genes* **16**, 85-93

Internetski izvori:

<http://emedicine.medscape.com/article/219019overview#a0101>

<http://virology-online.com/viruses/CMV.htm>

<http://virology-online.com/viruses/EBV.htm>

<http://virology-online.com/viruses/HHV-6.htm>

<http://virology-online.com/viruses/HSV.htm>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/Herpesviruses.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV1-2.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV3.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV4.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV5.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV6-7.html>

<http://www.microbiologybytes.com/virology/HHV8.html>

7. SAŽETAK

Herpesvirusi su grupa velikih DNA virusa s karakterističnom strukturom viriona. U porodicu *Herpesviridae* spadaju virusi koji inficiraju sisavce, gmazove i ptice te se dijele u 3 podporodice. Unutar ove porodice poznato je više od 100 virusa od kojih čak 8 inficiraju ljude. Ljudski herpesvirusi su vrlo dobro istraživani te su sekvencirani genomi čak 6 vrsta. Svi ljudski herpesvirusi su vrlo rasprostranjeni u ljudskoj populaciji što je rezultat njihove sposobnosti da uspostave latentnu infekciju te stoga što posjeduju mnogo gena za interakciju s domaćinom. Herpesvirusi, kao drevni sporo evoluiraju i DNA-virusi, su koevoluirali blisko povezani sa svojim domaćinima – kralješnjacima i najranijim hominidima, ali je njihov selektivni utjecaj postao značajan tek kad su počeli migrirati unutar populacije. Kako je otkriveno da unutar sve 3 podporodice postoji 40 konzerviranih gena, na temelju sekvenci za 6 takvih gena napravljeno je filogenetsko stablo. Time je otkriveno da se unutar svake podporodice struktura filogenetskog stabla podudara s onom organizma domaćina (sisavaca) što potvrđuje da se dogodila koevolucija. Zbog toga su se podaci iz paleontologije kralješnjaka mogli prenijeti na filogenetsko stablo herpesvirusa te se dobio vremenski okvir njihove evolucije.

8. SUMMARY

Herpesviruses are a group of large DNA viruses with a characteristic virion. The *Herpesviridae* family includes viruses that infect mammals, reptiles and birds, and is divided into 3 subfamilies. Within this family it is known more than 100 viruses, of which 8 of them infect humans. Human herpesviruses are very well researched and the genomes of 6 species have been sequenced. All human herpesviruses are widespread in human population as a result of their ability to establish latent infections and because they have many genes interacting with the host. Herpesviruses, as ancient slowly evolving DNA viruses, coevolved closely associated with their hosts – vertebrates and early hominids, but their selective pressure became significant only when they began to migrate within the respective population. Since it was discovered that within all 3 subfamilies there are 40 conserved genes, the phylogenetic tree based on the sequence of 6 of those genes was constructed. The tree revealed that within each subfamily structure of phylogenetic tree was congruent with that of the host organism (mammals), which confirms that coevolution occurred. Because the data from the paleontology of vertebrates can be translated to the herpesviral phylogenetic tree, the timeline of their evolution was obtained.